

DERWENT-ACC-NO: 1994-111961

DERWENT-WEEK: 199414

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Therapeutic agents for dementia -  
contains Senkyu, Syakuyaku, Kooka, Mokko, Koubushi and  
Tanjin

PATENT-ASSIGNEE: ISUKURA SANGYO KK[ISUKN]

PRIORITY-DATA: 1992JP-0153839 (June 12, 1992)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PAGES	MAIN-IPC	PUB-DATE	LANGUAGE
JP 06056684 A	015	A61K 035/78	March 1, 1994	N/A
JP 95037392 B2	013	A61K 035/78	April 26, 1995	N/A

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
JP 06056684A	December 22, 1992	N/A	1992JP-0356551
JP 95037392B2	December 22, 1992	N/A	1992JP-0356551
JP 95037392B2	N/A	Based on	JP 6056684

INT-CL (IPC): A61K035/78

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 06056684A

BASIC-ABSTRACT:

Therapeutic agents contains active components of (1) 3.4-1.1  
pts. wt. of  
Senkyu (Chidium offinale Makina), (2) 3.4-1.1 pts. wt. of  
Syakuyaku (Paeonia  
lactiflora Pallas), (3) 3.4-1.1 pts. of Kooka (Carthamus

tinctorium Linne),  
(4) 1.7-0.6 pts. wt. of Mokko (Saussurea lappa Clarke), (5)  
1.7-0.6 pts. of  
Koubushi (Cyperus rotundus L.) and (6) Tanjin (Salvia  
multioiorrhiza Bunge).

USE/ADVANTAGE - The therapeutic agents contg. active  
substance of crude Chinese  
medicines are useful for therapy of dementia.

In an example, Senkyu (225 g.), Shakuyaku (225 g.), Kooka  
(225 g.), Mokko (113  
g.), Koubushi (113 g.) and Tanjin (450 g.) were extracted in  
hot water (30  
pts.) for 1 hr. to obtain an extract soln. The soln. was  
spray-dried to give  
dry extract (450 g.). The extract powder (450 g.) and  
lactose were formed into  
granules. The granules (3 g.) was packed in a bag to form  
the aimed  
therapeutic agent.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/19

TITLE-TERMS: THERAPEUTIC AGENT DEMENTIA CONTAIN

DERWENT-CLASS: B04

CPI-CODES: B04-A10; B14-J01B4;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M1 \*01\*

Fragmentation Code

M423 M431 M782 M903 P448 R032 V400 V406

Chemical Indexing M2 \*02\*

Fragmentation Code

F012 F013 F014 F015 F016 F123 H4 H405 H423 H484

H5 H521 H8 J4 J471 K0 L8 L814 L815 L822

L831 M280 M311 M315 M321 M332 M342 M344 M349 M373

M381 M391 M413 M431 M510 M521 M530 M540 M782 M903

M904 M910 R032

Specific Compounds

00241M

Registry Numbers

0241U

UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: 0241U

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1994-051585

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-56684

(43)公開日 平成6年(1994)3月1日

(51)Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/78	A A M W	7167-4C		
	N	7167-4C		
	C	7167-4C		
	F	7167-4C		

審査請求 有 請求項の数6(全 15 頁)

(21)出願番号 特願平4-356551

(22)出願日 平成4年(1992)12月22日

(31)優先権主張番号 特願平4-153839

(32)優先日 平4(1992)6月12日

(33)優先権主張国 日本(J P)

特許法第30条第1項適用申請有り 1992年3月19日～3月20日 老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会開催の「第9回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会」において文書をもって発表

(71)出願人 591082650

イスクラ産業株式会社

東京都中央区日本橋2丁目10番6号

(72)発明者 松永 樹浩

東京都葛飾区青戸7-22-9

(72)発明者 菅谷 公伸

千葉県野田市大殿井83-151

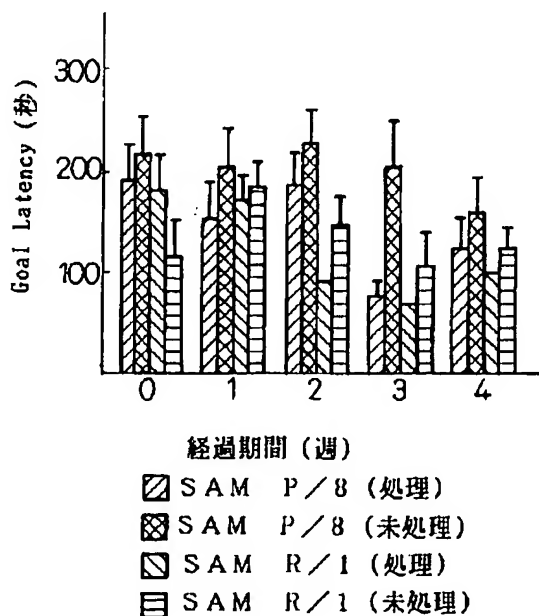
(74)代理人 弁理士 青木 朗 (外4名)

(54)【発明の名称】 抗痴呆剤

(57)【要約】

【目的】 漢方を基礎とする新規な抗痴呆剤を提供する。

【構成】 センキュウ3.4～1.1重量部、芍薬3.4～1.1重量部、紅花3.4～1.1重量部、木香1.7～0.6重量部、香附子1.7～0.6重量部、及び丹参6.8～2.2重量部を有効成分として含んで成る抗痴呆剤。



1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 センキュウ3.4～1.1重量部、芍薬3.4～1.1重量部、紅花3.4～1.1重量部、木香1.7～0.6重量部、香附子1.7～0.6重量部、及び丹参6.8～2.3重量部を有効成分とする抗痴呆剤。

【請求項2】 冠元顆粒である請求項1に記載の抗痴呆剤。

【請求項3】 地黄2.2～6.6重量部、ブクリョウ0.8～2.6重量部、牡丹皮0.8～2.6重量部、10 タクシャ0.8～2.6重量部、サンシュ1.1～3.3重量部及び山薬1.1～3.3重量部を有効成分とする請求項1又は2に記載の抗痴呆剤。

【請求項4】 前記追加の有効成分が六味地黄丸である請求項3に記載の抗痴呆剤。

【請求項5】 オウギ4.3～12.8重量部、ゴシツ4.3～12.8重量部、当帰4.3～12.8重量部、10 人参2.2～6.7重量部、龍眼肉4.3～12.8重量部、鹿茸1.9～5.5重量部、杜仲4.3～12.8重量部及びハゲキテン4.3～12.8重量部を有効成分とする請求項1又は2に記載の抗痴呆剤。

【請求項6】 前記追加の有効成分が参茸補血丸である請求項5に記載の抗痴呆剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は漢方を基本とする新規な抗痴呆剤に関する。

【0002】

【従来の技術】痴呆症特に老人性痴呆症に対する医薬の開発は高齢化社会の到来と共に重要な課題となっている。30 生薬または漢方を基本とする抗痴呆剤としては、特公平3-27530に生薬五味子の有機溶剤抽出物中に含まれる化合物を有効成分とする脳機能改善薬が記載されており、特開昭63-287724には呉茱萸（ゴシュ）から有機溶剤抽出により得られるエボジアミン又はルタエカルピンを有効成分とする脳機能改善剤、並びに芍薬、求（ジュツ）、タンシャ、ブクリョウ、センキュウ及び当帰を有効成分とする抗痴呆剤が知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、すでに広く40 使用され安全が十分に確認されている漢方薬を基礎とする新規な抗痴呆剤を提供しようとするものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、漢方を基礎とする薬用成分を広く検討した結果、センキュウ、芍薬、紅花、木香、香附子、及び丹参の6種類の漢方材料の混合物、並びにこの混合物に他の漢方成分を加えたものが抗痴呆作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【0005】

2

【具体的な説明】本発明において使用する抽出物の原料である丹参（タンジン）はシソ科（*Labiatae*）の多年草 *Salvia miltiorrhiza* Bungeの根および根茎である。香附子（コウブシ）はカヤツリグサ科（*Cyperaceae*）の多年草ハマスゲ（*Cyperus rotundus* L.）の根茎である。木香（モッコウ）はキク科（*Compositae*）の多年草 *Aucklandia lappa* Decne（*Saussurea lappa* Clarke）の根である。

【0006】紅花（コウカ）はキク科（*Compositae*）の1～2年草木ベニバナ（*Carthamus tinctorius* Linne）の管状花である。芍薬（シャクヤク）はボタン科（*Paeoniaceae*）の多年草シャクヤク（*Paeonia lactiflora* Pallas）の根である。センキュウはセリ科の（*Umbelliferae*）の多年草センキュウ（*Cnidium officinale* Makina）の根茎である。黄耆（オウギ）はマメ科（*Leguminosae*）の多年草（*Astragalus Bunge*又は *Astragalus mongholicus* Bunge）の根である。牛膝（ゴシツ）はヒユ科（*Amaranthaceae*）の多年草ヒナタイノコズチ *Achyranthes fauriei* Leveille et Vaniot又は *Achyranthes bidentata* Blumeの根である。

【0007】当帰（トウキ）はセリ（*Umbelliferae*）トウキ（*Angelica acutiloba* Kitagawa）ホッカイトウキ（*A. acutiloba* Kitagawa Var. *Sugiyamae* Hikino 又は *A. Sinensis* Diels）の根である。人参（ニンジン）はウコギ科（*Araliaceae*）の多年草オタネニンジン（*Anax ginseng* C. A. Meyer）の根である。龍眼肉（リュウガンニク）はムクロジ科（*Sapindaceae*）の常緑小高木リュウガン（*Euphoria longana* Lamarck）の果肉である。鹿茸（ロクジヨウ）はシカ科（*Cervidae*）マンシュウカジカ（*Cervus elaphus* Xanthopygus Milie-Edwards）、又はマンシュウジカ（*C. nippon manthuricus* Swinhoe）の角質化していない幼角である。

【0008】杜仲（トチュウ）はトチュウ科（*Eucommiaceae*）の落葉高木トチュウ（*Eucommia ulmoides* Oliver）の樹皮である。巴戟天（ハゲキテン）はアカネ科（*Rubiaceae*）の蔓性低木ハゲキテン（*Morinda officinalis* How）の根である。地黄（ジオ

ウ)はゴマノハグサ科(Scrophulariaceae)の多年草アカヤジオウ(Rehmannia glutinosa Liboschitz var. purpurea)の根である。茯苓(フクリョウ)はサルノコシカケ科(Makino)又はR. glutinosa Liboschitz)のマツホド(Roridalia Wolf)の菌核である。牡丹皮(ボタンピ)はボタン科(Paeoriaceae)の落葉低木ボタン(Paeoria suffruticosa Andrews)の根皮である。

【0009】沢瀉(タクシャ)はオモダカ科(Alismataceae)の多年草サジオモダカ(Alisma Orientale Juzepczuk)の塊茎である。サンシュユ(Cornus officinalis Siebold et Zuccarini)はミズキ科(Cornaceae)の落葉小高木の偽果の果肉である。山薬(サンヤク)はヤマノイモ科(Dioscoreaceae)の多年草ナガイモ(Dioscorea batatas Decaisne)又はヤマノイモ(D. japonica Thunberg)の根茎根である。

【0010】本発明の抗痴呆剤の必須有効成分はセンキュウ3.4~1.1重量部、芍薬3.4~1.1重量部、紅花3.4~1.1重量部、木香1.7~0.6重量部、香附子1.7~0.6重量部、及び丹参6.8~2.6重量部からの熱水抽出物〔組成物(A)〕であり、好ましくはセンキュウ2.25重量部、芍薬2.25重量部、紅花2.25重量部、木香1.13重量部、及び香附子1.13重量部及び丹参4.50重量部からの熱水抽出物の乾燥物であり、これの顆粒状品を特に冠

元顆粒と称される。  
【0011】上記組成物(A)にはさらに、地黄2.2~6.6重量部、フクリョウ0.8~2.6重量部、牡丹皮0.8~2.6重量部、タクシャ0.8~2.6重量部、山黄1.1~3.3重量部及び山薬1.1~3.3重量部からなる〔組成物(B)〕を追加の有効成分として加えることができる。この追加の有効成分(B)の具体例として、地黄4.4重量部、フクリョウ1.7重量部、牡丹皮1.7重量部、タクシャ1.7重量部、サンシュユ2.2重量部及び山薬2.2重量部からなる丸剤が挙げられ、これは六味地黄丸と称される。従って、本発明の抗痴呆剤の1つの態様においては、冠元顆粒と六味地黄丸とを有効成分として併用する。

【0012】本発明の他の態様においては、前記組成物(A)にはさらに、オウギ4.3~12.8重量部、ゴシツ4.3~12.8重量部、当帰4.3~12.8重量部、人参2.2~6.7重量部、龍眼肉4.3~12.8重量部、鹿茸1.9~5.5重量部、杜仲4.3~12.8重量部及びハゲキテン4.3~12.8重量部からなる丸剤〔組成物(C)〕を追加の有効成分とし

て加えることができる。この追加の有効成分(C)の具体例として、オウギ8.6重量部、ゴシツ8.5重量部、当帰8.6重量部、人参4.5重量部、龍眼肉8.6重量部、鹿茸3.6重量部、杜仲8.6重量部及びハゲキテン8.6重量部からなる丸剤を挙げることができ、これは参茸補血丸と称される。従って本発明の抗痴呆剤の1つの好ましい態様においては、冠元顆粒と参茸補血丸とを併用する。

【0013】追加の組成物(B)を使用する場合、その使用量は組成物(A)100重量部に対して組成物(B)を10~150重量部使用するのが好ましい。また、追加の組成物(C)を使用する場合、組成物(A)100重量部に対して組成物(C)を10~150重量部使用するのが好ましい。

【0014】本発明の医薬の成分である組成物Aの製造においては、原料であるセンキュウ、芍薬、紅花、木香、香附子及び丹参を所定の重量比で混合し、この混合物を混合物全重量の5~30倍、好ましくは10~20倍の熱水により抽出し、抽出液を濃縮さらに乾燥する。濃縮及び乾燥は常用手段、例えば減圧蒸発濃縮、スプレイドライ、凍結乾燥等により行うことができる。こうして得られた固形物はそれ自体、散剤又は粉剤として使用されるが、適当な賦形剤、基剤、乳化剤、溶剤、安定剤などの添加剤と共に顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、坐剤、液剤、注射剤等として使用することもできる。

【0015】本発明の任意成分である組成物Bは次のようにして製造される。原料であるオウギ、ゴシツ、当帰、人参、龍眼肉、鹿茸、杜仲及びハゲキテンの所定量を粉碎した後、均等に混合し、さらにハチミツなどの常用の添加剤を加え、球状に成型する。本発明の任意成分である組成物Cは次のようにして製造される。原料である地黄、フクリョウ、牡丹皮、タクシャ、サンシュユ及び山薬の所定量を粉碎した後、均等に混合し、さらにハチミツなどの常用の添加剤を加え、球状に成型する。また、前記必須組成物Aと任意成分である組成物B又はCとを含む製剤の製造においては、それらの成分全体と一緒に例えば熱水抽出することができる。

【0016】本発明の抗痴呆剤は特に、老人性痴呆症に対して有効である。これは次の動物実験により証明される。

老化促進モデルマウス(SAM)による実験

中枢神経系の老化による痴呆は神経細胞の脱落及び、機能低下に起因すると考えられるが、一般の実験動物ではその寿命が短いために死の直前までそのような痴呆症状は観察されない。老化促進モデルマウス(SAM)は、京都大学胸部疾患研の竹田らによりAKRの飼育中に発見され新たな系統として確立され、老化促進モデル動物として注目されているものである。SAMは促進老化を主徴とし、活動性の低下、脱毛、被毛光沢の減退消失、被毛粗雑、眼周囲病変、白内障、脊椎前後彎増強、寿命

5

短縮などの促進老化現象を示す老化促進モデルマウスP系(SAM-P)と正常老化を示すと考えられる老化促進モデルマウスR系(SAM-R)から成る。SAM-Pのうち、特にSAM-P/8系は、加齢に伴って脳幹部での神経細胞の脱落を伴った著しい学習・記憶障害を示すことが知られ、中枢の老化を研究する上での格好な実験動物と考えられている。

【0017】本実験では、冠元顆粒単独投与及び六味地黄丸又は参茸補血丸との併用によるSAM-P/8系での学習・記憶障害改善効果をモーリスの水迷路を用い、対照系であるSAM-R/1系と比較検討した。なお迷路学習終了後、生化学的側面からの検討をするために老化の指標としてスーパーオキシディスムターゼ(SOD)活性、過酸化脂質量を記憶学習にもっとも関係の深い神経系と考えられているアセチルコリン系の機能の指標としてコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)活性を測定した。

#### 【0018】A. 実験方法

##### 実験動物及び薬物投与

SAM-P/8系及びSAM-R/1系マウスを、常用の条件下、気温 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ 、12時間明暗サイクルの飼育室で飼育した。実験開始時に22-23週齢のSAMを用い、六味地黄丸及び冠元顆粒を1.2%、2.25%となるように水に溶かし、参茸補血丸は9.5g/100gとなるように飼料中に混ぜ、6週間、自由摂取させた。学習・記憶実験にはモーリスの水迷路を使用し、試行は週に一度4回からなるセッションを行った。迷路実験終了後、大脳皮質と線条体のChAT活性、肝臓、小脳のSOD活性、肝臓、小脳、血清中の過酸化脂質量を測定した。

##### 【0019】モーリス水迷路課題

学習・記憶実験として、モーリスの水迷路を使用した。直径80cm、深さ40cmの円形プールに、ゴールとして円形プラットフォーム(直径12cm、深さ30cm)をおき、プラットフォーム面が水面下1cmとなるように水を満たし、水迷路を作成した(図1)。マウスをプールの辺より水中にいれ、プラットフォームまで泳がせた。120秒以内にプラットフォームを見つけられなかった場合、プラットフォームに誘導し乗せて終了し、120秒をゴールへの到達時間記録した。各試行終了後、マウスをプラットフォーム上に1分間放置した。試行は、週に一度、4回の試行からなるセッションを行った。スタート地点及びゴール地点は、それぞれ4ヶ所(図示)から、2地点の距離が等しくなるように任意に1ヶ所ずつ選択し、1セッションは固定した。行動はビデオトレーサーにより記録し、室町機械社製のソフト(CHASER)によりコンピュータを用いて解析した。

##### 【0020】ChAT活性測定

迷路実験に使用した動物の大脳皮質と線条体のChAT活性を以下の方法に基づき測定した。大脳皮質と線条体

6

をそれぞれ100 $\mu\text{l}$ 及び50 $\mu\text{l}$ の50mM Tris-HCl (トリス-塩酸緩衝液pH7.6)中で超音波粉碎し、同量の10mM EDTAと1/5量の2.5% Triton X-100(商品名)を加えた後、15分間攪拌してエンザイム溶液とした。

【0021】インキュベーション液の組成は以下の通りである: 0.2mM [ $^3\text{H}$ ] acetyl-CoA (Amersham, 社3.25Ci/mmol=120GBq/mmol), 300mM NaCl, 50mM sodium phosphate buffer (pH7.4), 8mM choline chloride, 20mM EDTA (pH7.4), 0.1mM physostigmine. [ $^3\text{H}$ ] acetyl-CoAはラベルされていないacetyl-CoAで希釈して12,500dpm/nmolまで比活性を下げて使用した。カウンティングミニバイアルに8 $\mu\text{l}$ のエンザイム溶液と20 $\mu\text{l}$ のインキュベーション液を入れ、15分間、37°Cでインキュベートした。1mlの冷10mM sodium phosphate bufferで反応を停止させ、氷上においた。2mgのKalignost(商品名)を含む0.4mlのアセトニトリルと2mlのトルエンシンチレーションカクテル(トルエン1l中にPPO(2,5ジフェニルオキサザール)4gとPOPOP(1,4-ビス-2-(4-メチル 5-フェニルオキサゾイル)ベンゼン)0.1gを含む)を加え、ゆっくり振り混ぜた。トルエンシンチレーションカクテルに抽出されてきた放射活性を測定した。

##### 【0022】SOD活性測定

迷路実験で使用したマウス的小脳のSOD活性を、亜硝酸変法を用いて測定した。脳組織は1mM EDTA (pH7.4)と10mM Tris-HCl (pH7.4)を含む0.32M sucrose (1:9W/V)中で、超音波粉碎した。その後4°Cで、1500g、10分の遠心分離をし、上清をさらに4°Cで5000g、10分間遠心分離をして得られた上清とペレット分画について測定を行った。脳サンプル及び上記のバッファー(ブランクとして)0.1mlに、基質試薬(組成: 1mM hydroxylamine, 1mM hypoxanthine)0.2ml及び $\text{H}_2\text{O}$ 又はCu, Zn-SODを阻害できる2mM KCNを0.5mlを加えて攪拌し、酵素試薬(組成: 100mU/ml XOD、キサンチンオキシターゼ(ベリンガー・マンハイム社 20U/ml), 1.04mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ , 0.5mM EDTA)0.2mlを加えて37°Cで30分間、インキュベートした。その後、発色試薬(0.45mg/ml sulfanilic acidと10.4 $\mu\text{g/ml}$  N-1-naphthylethylenediamineを含む0.25%酢酸溶液)2.0mlを加えて、20分間、室温で放置した。550nmの波長で吸光度を測定した。

【0023】SOD活性量は亜硝酸単位NU:1NU(亜硝酸単位)=50%阻害率を示すときの希釈度で表した。

過酸化脂質量測定法

過酸化脂質の測定は、thiobarbituric acid (TBA)を用いて、三原らの方法で行った。

【0024】1) 肝臓

サンプル調製: 肝臓を9倍量の氷冷した1.15% KCl溶液中で、テフロンガラスホモジナイザーでホモジナイズし、サンプル溶液とした。

測定法: サンプル0.5mlに0.3mlの1%リン酸溶液、1.0mlの0.67% TBA溶液を加えて混和した。反応チューブにビー玉で栓をして、95℃で、45分間加熱した。その後、直ちに冷却して反応を停止した。4mlのn-ブタノールを添加して、振盪抽出した後、3000rpm、10分間遠心分離した。上層(ブタノール層)の吸光度を535nmと520nmの2箇所測定し、その差を求めた。標準として1, 1, 3, 3-tetraethoxypropaneを、対照には生理食塩水を使用して同様に行った。

【0025】2) 小脳

サンプル調製: 小脳を9倍量の氷冷した1.15% KCl溶液中で、テフロンガラスホモジナイザーでホモジナイズし、サンプル溶液とした。

測定法: サンプル0.25mlに0.15mlの1%リン酸溶液、0.5mlの0.67% TBA溶液を加えて混和した。反応チューブにビー玉で栓をして、95℃で、45分間加熱した。その後、直ちに冷却して反応を停止した。2mlのn-ブタノールを添加して、振盪抽出した後、3000rpm、10分間遠心分離した。上層(ブタノール層)の吸光度を535nmと520nmの2箇所測定し、その差を求めた。標準として1, 1, 3, 3-tetraethoxypropaneを、対照には生理食塩水を使用して同様に行った。

【0026】蛋白定量

蛋白濃度は、標準液には、bovine serum albumin (牛血清アルブミン)を用い、Bio-Rad蛋白定量キットで測定した。

B. 結果

水迷路学習ではSAM-P/8系、R/1系共に、薬物投与群は対照群と比較して各セッションのプラットホームにたどり着くまでのgoal latencyの有意な減少を示した。その作用強度の比較は冠元顆粒単独投与(図2) < 六味地黄丸併用(図3) < 参茸補血丸併用(図4)であった。SOD活性は六味地黄丸併用ではSAM-P/8系で薬物投与群が対照群と比較して有意に高値を示し、SAM-R/1系とはほぼ同程度にまで回復した(図5)。

【0027】冠元顆粒単独投与においても肝臓小脳共に薬物投与群が対照群と比較して高値を示したが、六味地黄丸併用と比較するとその程度は少なかった(図6、

7)。参茸補血丸併用では強いSOD活性の増加が観察されたが、その作用は肝臓においてより顕著であった(図8、9)。冠元顆粒単独投与で過酸化脂質量はSOD活性の上昇に伴い減少した(図10)。参茸補血丸併用ではSOD活性の上昇が顕著に見られた肝臓において、過酸化脂質量が減少した(図11)。

【0028】六味地黄丸併用では線条体におけるChAT活性はSAM-P/8系の薬物投与群で低下の抑制傾向が見られた(図12)。冠元顆粒単独投与では有意な変化は見られなかった(図13)。冠元顆粒単独投与では体重の薬物投与による変化はみられなかった(図14)。六味地黄丸併用時にはSAM-R/1系での体重変化が無かったが、SAM-P/8系ではその体重減少が有意に回復した(図15)。参茸補血丸併用では対照系のSAM-R/1で薬物投与により体重の減少傾向が見られた(図16)。

【0029】以上より、これらの薬物は、老化によるSODとChAT活性の低下、過酸化脂質の増加の抑制を示し、学習・記憶障害改善効果を持つ可能性が唆される。六味地黄丸併用時には体重減少抑制による体力維持効果の関与も考えられるが、参茸補血丸併用時には体重減少が表れているにもかかわらず、迷路実験でよい成績を得ていることから、この実験系における体重減少抑制による体力維持効果の関与は少ないと思われる。

【0030】また水迷路課題においては薬物の投与により、データは示していないが個体の遊泳速度や外見的特徴を変化は見られなかったが、プラットホームに到達するまでのgoal latencyを有意に減少させ、線条体においてはSAM-P/8系におけるChAT活性をSAM-R/1系と差がなくなるまで増加させるなど、記憶学習作用の改善効果も示された。この時、大脳皮質でChAT活性に変化がみられなかったのは、線条体ではコリン作動性神経が豊富でChATも多量に存在するが、大脳皮質では線条体と比べてChATの全体量が少ないのでChAT活性の変化が検出しにくかったものと考えられる。

【0031】老化は細胞や組織に生じるラジカルが起こす連続的な有害反応による障害の蓄積であるという老化のフリーラジカル説が1956年Harmanにより唱えられた。ラジカルの連続反応には生体内の不飽和脂質を非特異的に過酸化し、過酸化脂質を生成するものがある。不飽和脂質は生体膜の成分であるから、この脂質過酸化反応は全身的にまた非特異的に障害を起こし、この障害が老化につながっていくと考えられる。

【0032】スーパーオキシドラジカル( $O_2^-$ )を過酸化水素( $H_2O_2$ )と酸素分子( $O_2$ )に変える酵素、スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)という酵素が多くの生体内過酸化反応を阻害することが明らかとなっている。SODは生体内で生じるスーパーオキシドラジカルを消去することにより生体防御に役立って



いると考えられる。

【0033】本実験で用いたSAM-P/8系は、脳幹や脊髄の海绵化が4~8ヶ月齢にかけて進むことが知られており、SAM-R/1系と比べてCu、Zn-SODやMn-SODが低下しているという報告や、学習や記憶の能力が劣っているという報告がある。今回、冠元顆粒と他の薬物の併用により有意にSODが増加し、それに伴って過酸化脂質量が低下したことは、SODが生体で老化に関係の深い脂質過酸化反応を抑える酵素の一つであることから、用いた漢方薬がこの観点からの老化

の進行を遅らせる働きを有することが示唆される。  
【0034】また、冠元顆粒は血液の粘度を低下させることにより、微小循環を促進して全身の老廃物を除去し、いろいろな酵素の活性を上昇させていると考えられる。またこの微小循環の改善作用が、神経細胞の活動に必要なグルコースの供給を増加させて、学習、記憶障害の改善につながっている可能性も考えられる。

【0035】ddY系マウスによる実験

アルツハイマー型痴呆ではポジトロンエミッションモグラフィ(PET)による解析で脳血流量の低下に伴ったグルコース代謝の低下が報告されている。このことはその部位での神経活動の低下を意味しており、この低下を改善することで痴呆症状の改善が期待される。一方、冠元顆粒の薬理作用は脳血液循環量を増進することでグルコースなどの栄養物の運搬効率を改善し神経細胞の活動を増すことにあると考えられる。そこで冠元顆粒投与によりこのグルコース代謝の増加が得られるか否かの検討を行った。

【0036】脳神経はその活動に必要とする大部分のエネルギーをグルコースから生成している。そこでどのくらいのグルコースが代謝されたかを調べれば神経活動の程度が明かとなる。2-デオキシグルコースはグルコースと同様に神経細胞内に取り込まれるが1段階代謝されるとその時点で代謝が止まり神経細胞内に蓄積する。この現象を利用して2-デオキシグルコースを放射性同位元素で標識しておけばその放射性同位元素の細胞内蓄積量が神経活動を測ることができる。この原理は先に述べたPETでも用いられているが、PETでは解像力が低いために実験動物の脳内変化を捉えることが出来ない。そこで本実験ではオートラジオグラフィ法を用いた。

【0037】方法

動物は体重 $20 \pm 2$ gのddY系雄性マウスを用いた。冠元顆粒は3gを1mlの精製水に解かした。この冠元顆粒溶液を60g/kgとなるように経口的に投与した。deoxy-D-glucose, 2-[ $^{14}$ C(U)]-(2DG:比放射能11.8ギガベクレル(GBq)/mmol, NEN)は0.518MBq/mlとなるように生理食塩水で希釈し、5.18MBq/kg尾静脈より冠元顆粒投与30分後に注入した。2DG投与40分後に頸椎脱臼によりマウスを殺し、全脳を摘出した。

【0038】脳は直ちにドライアイスにて凍結、包埋剤(O.C.T.コンパウンド、マイルス三共)にて凍結包埋標本とした。この凍結包埋脳標本をクリオスタットミクロトーム(OT/SEA、ブライト)を用いて $-20^{\circ}\text{C}$ で厚さ $20\mu\text{m}$ の水平連続切片とした。この連続切片標本を常温下、フィルムカセット内で $^{14}\text{C}$ の標準線源(Autoradiographic( $^{14}\text{C}$ )micro-scales、アマシャム)と共にX線フィルムに2週間暴露の後、そのX線フィルムを現像処理した。

【0039】現像したX線フィルム上の脳標本と $^{14}\text{C}$ の標準線源の像のデジタルデータをスキャナー(EPSON GT-800)を用いてマイクロコンピュータ(Macintosh Quadra900、アップル)に取込み、NIH Image Version 1.41で擬似カラー化及び定量の画像処理をした。なお、マウスの脳の解剖学はSidmanらの脳図譜(ハーバード大学出版1971)によった。この結果を図17に示す。

【0040】結果

冠元顆粒の投与により、脳全体でのグルコースの取込みが増加した。その増加の程度は均一ではなく、線条体、視床、大脳皮質前頭葉、小脳の一部で特に強く、続いて大脳皮質側頭葉、海馬で強い増加が見られた。このようにその増強作用に部位特異性が見られることから、冠元顆粒の作用は脳血流量の増加のみではなく、何らかの神経細胞活動に対する直接作用が有ると思われる。

【0041】またそのグルコースの取込みが増加した部分を詳細に検討すると特にコリン作動性神経の多く分布する部位でありコリン作動性神経系に対する受容体刺激などに代表される直接作用の存在が示唆される。このことはコリン作動性神経系に対する作用と共にc-AMP量の増加を起こしている可能性を示唆する。今回の結果から冠元顆粒はその投与により脳内グルコース代謝の増加、つまり神経活動の増進を行うことで今までに行ってきた実験動物モデルでの記憶障害の改善ひいてはヒトでの痴呆症状の改善を行う可能性が示唆された(図17)。

【0042】雄性Sprague-Dawley系ラットによる実験

アルツハイマー病(AD)は、脳での萎縮変化と学習記憶機能の障害を特徴とする病気である。そして学習や記憶といった事柄は、中枢神経系(CNS)のコリン作動性神経系の機能と深く関連していることは広く知られている。前脳基底部(BF)は、新皮質や海馬へのコリン作動性神経系の投射の源であり、特にマイネルト基底核(nbm)のコリン作動性神経はADにおいて顕著に障害されている。

【0043】またヒトnbmはラットでのnbmに相当していることから、nbmを破壊したラットは、AD患者の大脳皮質でみられるコリン作動性神経系の機能低下

11

を示す動物モデルであると考えられている。nbmを破壊したラットは、大脳皮質でのアセチルコリン (ACh) 遊離量やコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 活性といったコリンマーカーの減少を示し、また学習や記憶の障害も示す。

【0044】本実験では冠元顆粒が、nbm破壊に伴いラット大脳皮質でみられるコリンマーカーの低下を改善する作用を有するかどうかを検討した。実験開始時、体重230~260gの雄性Sprague-Dawley系ラットを用いた。ラットは、 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ に保った12時間の明暗サイクルを有する飼育室のケージの中で飼育した。ラットは、自由に飼育用の餌 (日本クレア; CE2) を摂取できるようにした。手術に先だて、ペン

トバルビタール酸ナトリウム (50mg/kg; 腹腔内投与) 麻酔下に脳固定器 (David Kopf) に固定した。

【0045】ブレグマから後方2.3mm、正中線より左側3.7mm、深さ7.5mmのnbmの位置にイボテン酸 ( $10 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ ) を注入してnbmを破壊した。KANは5% (w/v) となるように精製水に溶かした。手術の影響から回復するために数日必要であったので、手術後2日間は、1日2回、1回に2.5mlのKANを経口ゾンデを用いてラットに強制的に投与した。それからラットには、5%のKAN溶液を自由に飲めるようにした。

【0046】手術から2週間目にラットを断頭し、脳を素早く取り出して、予め95%O<sub>2</sub>、5%CO<sub>2</sub>の混合ガスを通気し氷冷しておいたクレブス緩衝液 (Krebs-Ringer 炭酸緩衝液; pH7.4) 中に入れた。クレブス緩衝液の組成は、NaCl 118mM, KCl 4.70mM, MgSO<sub>4</sub> 1.50mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.15mM, CaCl<sub>2</sub> 1.25mM, NaHCO<sub>3</sub> 25.0mM, グルコース11.1mMである。大脳はMcILWAINティッシュチョッパー (Brinkman) で厚さ400 $\mu\text{m}$ の切片とした。

【0047】切片は、ブレグマの前後2mmの位置から採取し、前から後ろにかけて大脳皮質の部分をそれぞれC.C.-1~C.C.-5と名付けた。ACh遊離量とChAT活性の測定は、一枚おきの連続切片を用いて行った。内径2mmのステンレス管を用いてそれぞれの大脳半球から、大脳皮質のみを繰り抜いてマイクロパンチサンプルを作製した。マイクロパンチサンプルは1枚おきに全部で10枚の連続切片から取り、一枚の切片の片側の半球から3ヶ所、両側の半球で6ヶ所ずつ、合計60個を取り出した。

【0048】この内30個は、ChAT活性の測定に用いるので、測定まで $-80^\circ\text{C}$ の超低温庫に保存した。残りの30個は以下に示すACh遊離量の測定実験に用いた。マイクロパンチサンプルを、 $0.1 \mu\text{M}$ の [<sup>3</sup>H]-塩化コリン (80Ci/mmol、アマシャム) を含むクレ

12

ブス緩衝液中で30分間インキュベートした後、ブランドールの貫流装置に移し、1個のチャンバーにつき3個の割合でマイクロパンチサンプルを入れた。

【0049】そして、予め95%O<sub>2</sub>、5%CO<sub>2</sub>の混合ガスを通気しておいた $10 \mu\text{M}$ のヘミコリニウムを含むクレブス緩衝液を連続的に貫流させた。貫流速度は、 $0.6 \text{ ml/min}$ とし、2.5min毎に分画した。40分間の貫流の後に、 $40 \text{ mM K}^+$ を含むクレブス緩衝液で組織を5分間刺激した。実験終了後、マイクロパンチサンプルを取り出し、組織溶解剤 (Soluen-350) を加えて $80^\circ\text{C}$ で30分間インキュベートしてサンプルを溶かした。

【0050】集めたそれぞれの分画と溶解させた組織中の放射活性を液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。ChAT活性の測定では、それぞれのマイクロパンチサンプルに50mMのトリス塩酸緩衝液 (pH7.4)  $50 \mu\text{l}$ を加えて、超音波破砕器で懸濁溶液とした。この懸濁溶液 $20 \mu\text{l}$ に $10 \text{ mM EDTA} \cdot 2\text{Na}$ 溶液 $20 \mu\text{l}$ と2.5%トライトンX-100溶液 $8 \mu\text{l}$ を加えて、室温で15分間インキュベートして酵素溶液とした。

【0051】この酵素溶液のタンパク質濃度は、BIO-RADのプロテインアッセイキットを用いて測定した。酵素溶液 $8 \mu\text{l}$ に、 $0.1 \mu\text{M}$  [<sup>3</sup>H]-アセチルCoA (NEN,  $1 \mu\text{Ci}/\text{mmol}$ ) を含む50mMナトリウムリン酸緩衝液 (組成: EDTA  $\cdot 2\text{Na}$  20mM, NaCl 300mM, 塩化コリン8mM, サリチル酸フィズスチグミン $0.1 \text{ mM}$ ; pH7.4)  $20 \mu\text{l}$ をシンチレーションミニバイアル中で混合し、 $37^\circ\text{C}$ で15分間インキュベートした。

【0052】その後、シンチレーションミニバイアルを氷浴中に入れ、さらに氷冷した $10 \text{ mM}$ リン酸ナトリウム緩衝液を加えて反応を停止させた。これに2mgのカリグノストを含むアセトニトリル $400 \mu\text{l}$ を加えた。生合成された [<sup>3</sup>H]-AChを2mlのトルエンシンチレーションカクテル (PPO 4g/l, POPOP 0.1g/l) に抽出してその放射活性をシンチレーションカウンターで測定した。統計処理にはステューデントのt-検定を用いた。

【0053】データは示していないがnbm破壊に伴って、それぞれのマイクロパンチサンプルの間の基礎的な [<sup>3</sup>H]-塩化コリン取り込み量と [<sup>3</sup>H]-ACh遊離量には顕著な差はなかった。この結果は、nbm破壊後も大脳皮質に存在するコリン作動性神経の大部分は、まだ生き残っていることを示している。しかしながら、nbm破壊後2週間目では、カリウム刺激に伴う [<sup>3</sup>H]-ACh遊離量とChAT活性がラット大脳皮質で有意に低下していた (図18及び19)。

【0054】またこの時コントロール群のChAT活性は $0.764 - 0.840 \text{ (nmol/mg蛋白質/分)}$ であ

り、nbm破壊群でのそれは0.473-0.551 (nmol/mg蛋白質/分)であった。この神経の機能低下は、nbmから大脳皮質へのコリン作働性神経の投射がなくなることによって生じる脳血流の低下により一部説明できるかもしれない。

【0055】nbmを電氣的に刺激すると大脳皮質での血流量が増加し、nbmを破壊すると脳血流量が低下することが分かっている。さらに、コリン作働性神経の脳血管への支配も報告されている。これらの発見は、nbmからのコリン作働性神経の投射が、脳血流の制御に関与していることを示している。

【0056】また脳血流の低下は、脳への酸素の供給を減らすかもしれない。そして神経は、活動を維持するために酸素が必要であるから、酸素の不足が結果的に大脳皮質での神経機能低下を引き起こしているかもしれない。冠元顆粒は、nbmを破壊したラットの大脳皮質の広い部分でカリウム刺激に伴う〔<sup>3</sup>H〕-ACh遊離量(図18)とChAT活性(図19)の低下を防いだ。この結果は、冠元顆粒の投与によってnbm破壊後に大脳皮質でのコリン作働性神経系を維持できることを示している。冠元顆粒はnbmを破壊した後で大脳皮質でのコリンマーカーの低下を防ぐことから、抗痴呆薬として使用できる。

\*

表1 治療群と対照群の年齢、性別に関する比較

	治 療 群	対 照 群	P
人 数	21	19	>0.05
年 齢	67.3±6.9	69.1±7.3	>0.05
性 別			
男	16	15	
女	5	4	

【0060】治療群と対照群の年齢には著しい相違がない(P>0.05)。また、治療群及び対照群への割り振り比率は男女間で実質的に同じである。治療群には1日3回毎日9グラムの冠元顆粒を12週間投与した。対照群の服用法と期間は治療群と同様とした。投与前、専門の主治医が一人一人の患者に対して、健康診断、病歴聴取を行うと共に観察表を記入した。

【0061】楊蜀蓮氏、Hershey, Lなどが引用した認識能力テスト(CCSE)と効能活動調査(FAQ)を用いて、神経心理学の専門医による高次神経機能検査を行った。上記二つのテストは静かな普通の部屋で行った。一つのテストの所要時間が15分間であった。CCSEテストには患者に関する見当識力、注意力、集中力、逆行記憶などの測定が含まれている。CCSEの評点は30点から0点までであるため、20以下ならば、痴呆症と診断される。

【0062】FAQテストとは患者の身体に対する質問であり、内容が十項目ある。例えば、収支均等、好み、※

#### \*【0057】ヒトにおける臨床観察

##### 観察対象者

観察対象患者として、本人の同意が得られたものの中から次の条件に合うものを選んだ。(1)年齢が46才以上である者、(2)臨床及びCT(コンピューター・サーモグラフィー)による診断が脳梗塞である者、(3)Hachinski局部虚血の評価点数が7点以下である者、(4)DSMIII 四項目診断標準に合う者、(5)長谷川式知的機能検査スケールが7点以下である者、(6)精神認識能力(CCSE)が20点以下である者、(7)発病後、1ヵ月経過した者。但し、(a)心臓、肝臓、腎臓に重篤な疾患を持つ者、(b)発病後、1ヵ月未満の者を除く。総計40名の患者を対象として本実験を実施した。その内に、男性21名、女性19名であった。年齢は47才から78才までである。平均年齢は68.4±7.1才である。

##### 【0058】方法

ダブルブラインド(二重盲検法)、随意法、ブラシーボ(偽薬)などを乱数表に基づいて、患者を治療群と対照群とに分類した。治療群と対照群の年齢、性別、用量などを下記の表に示す。

##### 【0059】

##### 【表1】

※食事の用意などである。患者の能力によって、評価を下す。項目ごとに四等級に分けられる。0点が正常である；1点が単独にやれるが難しい；2点が単独にやれるが、部分的に人に依頼する；3点が完全に人に依頼する。10項目を評価する際、30点が完全に異常であり、0点が正常であるとされる。治療終了後、再度患者のFAQとCCSEを測定した。

【0063】治療後に、それぞれ下記実験指標を測定した。脳波、血流指数…血漿粘度(η<sub>pl</sub>as)、高交換率の全血比粘度(η<sub>H</sub>)、低交換率の全血比粘度(η<sub>L</sub>)、ヘマトクリット値(赤血球容積率、Hct)、赤血球電気泳動率(REM)及び繊維蛋白質濃度(Fib)などである。また、患者に現れた不良反応を記録した。治療群と対照群の投与前後のCCSEの比較(M±SD)は次の表2に示す通りであった。

##### 【0064】

##### 【表2】

表2 投与前後のCCSE比較

CCSE	治療群 n = 21			対照群 n = 19		
	投与前	投与後	p	投与前	投与後	p
	17.5 ± 5.1	21.1 ± 4.3	<0.01	16.9 ± 6.1	18.2 ± 7.2	>0.05

【0065】冠元顆粒投与前後のCCSEでは顕著な相違があるのに対して、対照群には著しい変化が見られなかった。治療群と対照群の投与前後のFAQの比較(M\* ± SD)は次の表3に示す通りであった。【0066】

表3 治療群と対照群治療前後のFAQ比較

FAQ	治療群 n = 21			対照群 n = 19		
	投与前	投与後	p	投与前	投与後	p
	10.3 ± 4.0	7.0 ± 3.2	<0.01	10.6 ± 5.0	8.9 ± 6.2	>0.05

【0067】冠元顆粒投与後、患者のFAQ点数が著しく減少した(P>0.01)。それに対して、対照群のFAQは特に変化はなかった。次に治療群と対照群の血流学的指数の比較(M ± SD)の結果を表4に示す。【0068】

表4 治療群と対照群の血流学的指数に関する比較(M ± SD)

	治療群 n = 21			対照群 n = 19		
	投 与 前	投 与 後	p	投 与 前	投 与 後	p
HCT	43±4.1	42±5.0	>0.05	42±4.4	42±8.1	>0.05
ηplas	1.70±0.21	1.52±0.3	<0.05	1.73±0.31	1.69±0.4	>0.05
ηL	5.31±0.50	5.23±0.60	>0.05	5.61±0.6	5.50±0.48	>0.05
ηb	3.52±0.40	3.43±0.26	>0.05	3.28±0.53	3.30±0.41	>0.05
Fib	4.32±0.98	3.90±1.10	>0.05	4.42±1.32	4.29±1.49	>0.05
REM	28.23±5.62	26.40±3.86	>0.05	28.53±6.21	26.59±3.92	>0.05

【0069】冠元顆粒投与前後で、ηplasの相違が著しい。P値の相違はあまりない。対照群の血流指数は投与前後無変化であった。治療群と対照群の脳波の比較を次の表5に示す。

【0070】

【表5】

表5 治療群と対照群の脳波比較

	治療群 n = 21			対照群 n = 19		
	正常	軽	中	正常	軽	中
投与前	0	16	5	0	15	4
投与後	9	11	1	2	13	4

【0071】副作用については、治療群では3例に胃の不快感が出現した。対照群でも、3例に胃の不快感が出現した。1例は皮疹が出たが、皆一過性であって、治療★50

★せずに完治した。本研究は冠元顆粒が血漿粘度を低下させ、局部脳流量(CBF)を高め、虚血及び無酸素状態を改善することができることを示唆した。そのため、脳波活動が改善されるに従って、患者の高次神経機能、例えば、記憶力、見当識力、注意力、集中力、及び社会活動の能力を高めることができ、副作用が少なかった。

40 【0072】本発明の抗痴呆剤の有効成分はすでに使用され、その安全性が確認されている漢方成分である。抗痴呆剤は有効成分を抽出乾燥物として1~20g/日、好ましくは9g/日を1日3回にわけて投与される。

製剤例

センキュウ225g、芍薬225g、紅花225g、木香113g、香附子113g、及び丹参450gに20倍量の熱水中で1時間抽出し、抽出液を得た。これをスプレッドライヤーにより乾燥し、乾燥エキス450gを得た。これに乳糖を加え顆粒剤とし、3gずつ分包し、本発明の抗痴呆剤を得た。

17

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は水迷路課題実験に用いた装置の平面図を模式的に示す。

【図2】図2は冠元顆粒単独投与の場合の水迷路課題実験の結果を示す。

【図3】図3は冠元顆粒と六味地黄丸併用の場合の水迷路課題実験の結果を示す。

【図4】図4は冠元顆粒と参茸補血丸併用の場合の水迷路課題実験の結果を示す。

【図5】図5は冠元顆粒と六味地黄丸併用の場合の小脳におけるSOD活性を示す。

【図6】図6は冠元顆粒単独投与の場合の肝臓におけるSODの活性を示す。

【図7】図7は冠元顆粒単独投与の場合に小脳におけるSODの活性を示す。

【図8】図8は冠元顆粒と参茸補血丸併用の場合の肝臓におけるSOD活性を示す。

【図9】図9は冠元顆粒と参茸補血丸併用の場合の小脳におけるSOD活性を示す。

【図10】図10は冠元顆粒単独投与の場合の肝臓及び小脳における過酸化脂質量を示す。

【図11】図11は冠元顆粒と参茸補血丸を併用した場

18

合の肝臓及び小脳における過酸化脂質量を示す。

【図12】図12は冠元顆粒と六味地黄丸を併用した場合の線条体におけるChAT活性を示す。

【図13】図13は冠元顆粒単独投与の場合の脳内各部位におけるChAT活性を示す。

【図14】図14は冠元顆粒単独投与の場合の体重の変化を示す。

【図15】図15は冠元顆粒と六味地黄丸併用の場合の体重の変化を示す。

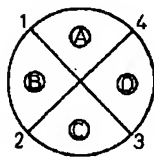
【図16】図16は冠元顆粒と参茸補血丸の併用の場合の体重の変化を示す。

【図17】図17は冠元顆粒投与及び非投与における、放射性標識された2-デオキシグルコースの脳への取込みを比較した写真であり、生物の形態を表わす図面に代る写真である。

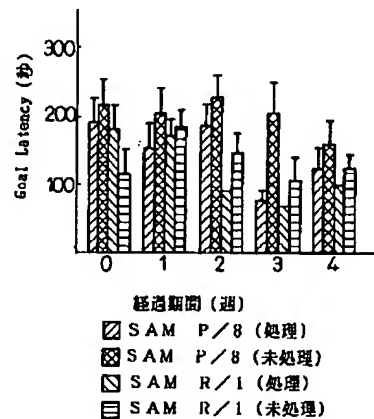
【図18】図18はマイネルトン基底核(nbm)の除去により減少したアセチルコリン(ACh)の遊離が冠元顆粒の投与により回復することを示すグラフである。

【図19】図19はnbmの除去により低下したコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)活性が冠元顆粒の投与により回復することを示すグラフである。

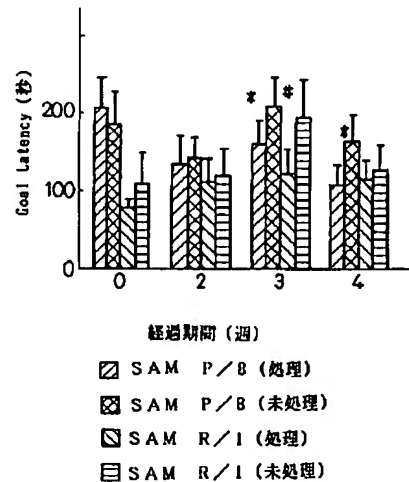
【図1】



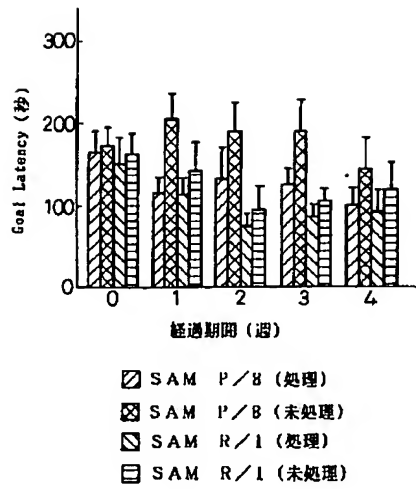
【図2】



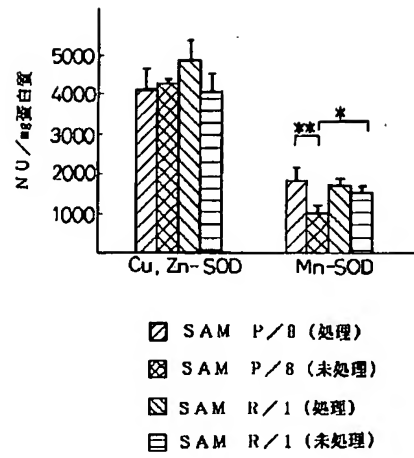
【図3】



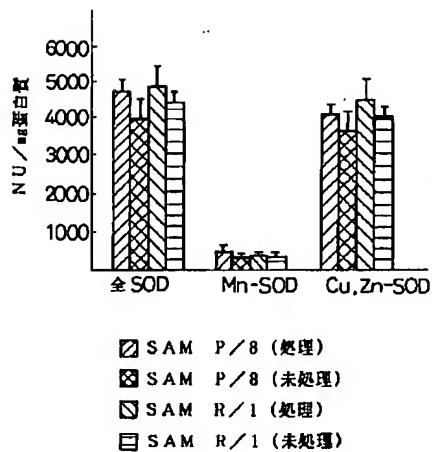
【図4】



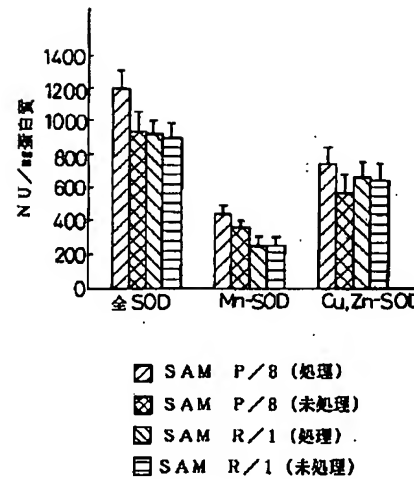
【図5】



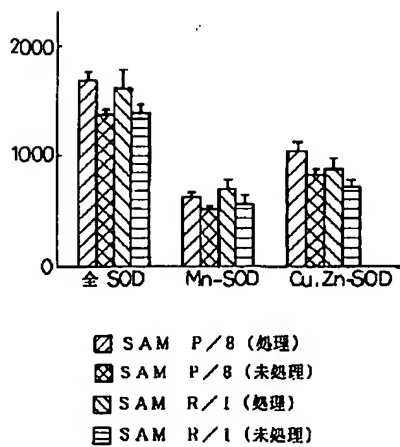
【図6】



【図7】



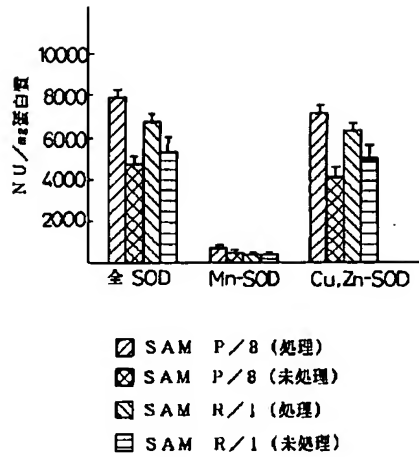
【図9】



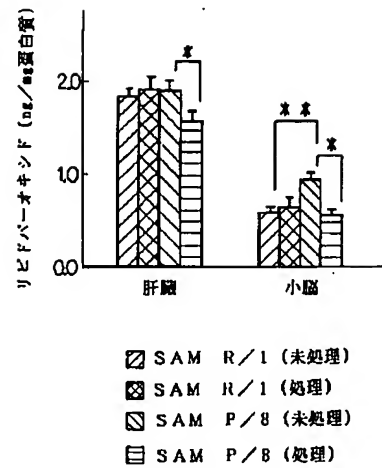
【図17】



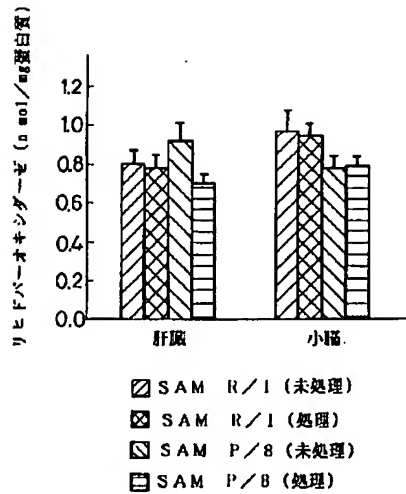
【図8】



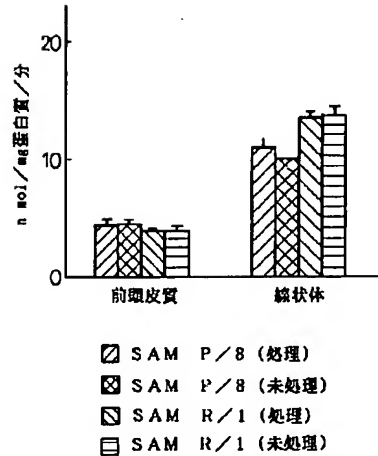
【図10】



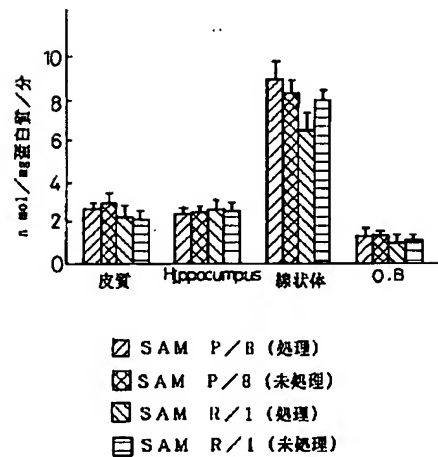
【図11】



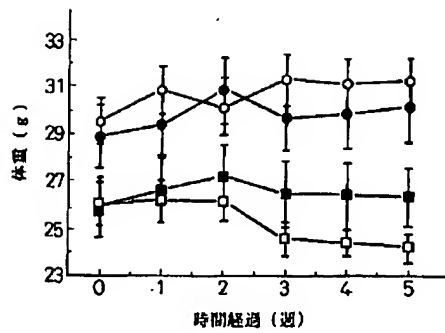
【図12】



【図13】

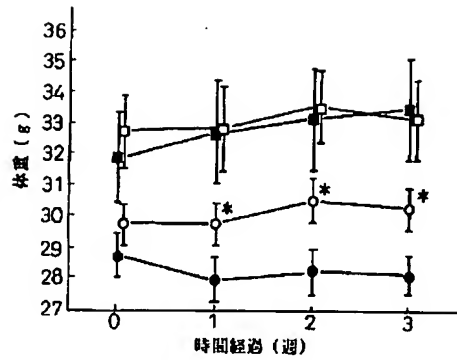


【図14】



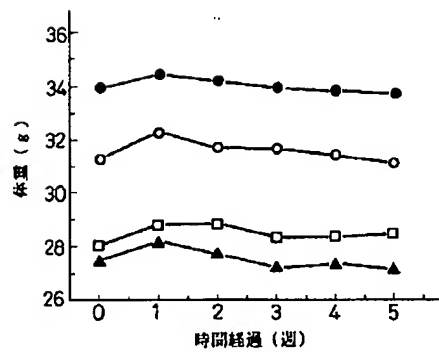
—□— SAM P/8 (処理)  
 —■— SAM P/8 (未処理)  
 —○— SAM R/1 (処理)  
 —●— SAM R/1 (未処理)

【図15】



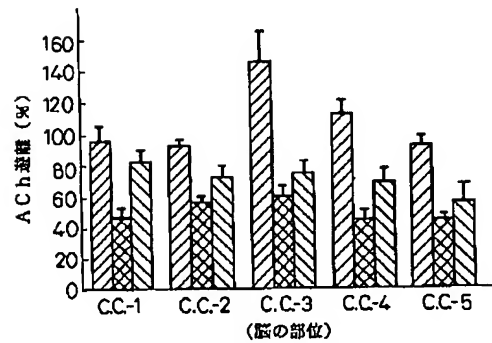
—□— SAM P/8 (処理)  
 —■— SAM P/8 (未処理)  
 —○— SAM R/1 (処理)  
 —●— SAM R/1 (未処理)

【図16】



—□— SAM P/8 (処理)  
 —▲— SAM P/8 (未処理)  
 —○— SAM R/1 (処理)  
 —●— SAM R/1 (未処理)

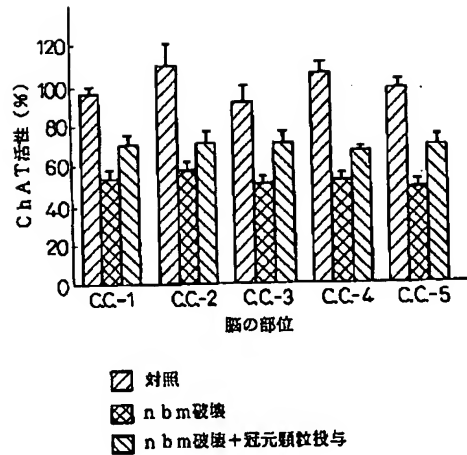
【図18】



▨ 対照  
 ▩ nbm破壊  
 ▤ nbm破壊+顆粒投与



【図19】



## 【手続補正書】

【提出日】平成5年2月9日

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項3

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項3】 地黄2.2～6.6重量部、ブクリョウ0.8～2.6重量部、牡丹皮0.8～2.6重量部、タクシャ0.8～2.6重量部、サンシュユ1.1～3.3重量部及び山薬1.1～3.3重量部を有効成分とする請求項1又は2に記載の抗痴呆剤。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正内容】

【0002】

【従来の技術】痴呆症特に老人性痴呆症に対する医薬の開発は高齢化社会の到来と共に重要な課題となっている。生薬または漢方を基本とする抗痴呆剤としては、特公平3-27530に生薬五味子の有機溶剤抽出物中に含まれる化合物を有効成分とする脳機能改善薬が記載されており、特開昭63-287724には呉茱萸（ゴシュ）から有機溶剤抽出により得られるエボジアミン又はルタエカルピンを有効成分とする脳機能改善剤、並びに芍薬、朮（ジュツ）、タクシャ、ブクリョウ、センキュウ及び当帰を有効成分とする抗痴呆剤が知られている。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正内容】

【0006】紅花（コウカ）はキク科（Compositae）の1～2年草木ベニバナ（*Carthamus tinctorius* Linne）の管状花である。芍薬（シャクヤク）はボタン科（*Paeoniaceae*）の多年草シャクヤク（*Paeonia lactiflora* Pallas）の根である。センキュウはセリ科（*Umbelliferae*）の多年草センキュウ（*Cnidium officinale* Makino）の根茎である。黄耆（オウギ）はマメ科（*Leguminosae*）の多年草（*Astragalus membranaceus* Bunge又は*Astragalus mongholicus* Bunge）の根である。牛膝（ゴシツ）はヒユ科（*Amaranthaceae*）の多年草ヒナタイノコズチ *Achyranthes fauriei* Leveille et Vaniot又は*Achyranthes bidentata* Blumeの根である。

## 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正内容】

【0007】当帰（トウキ）はセリ科（*Umbelliferae*）のトウキ（*Angelica acutiloba* Kitagawa）ホッカイトウキ（*A. acutiloba* Kitagawa Var. *Sugiyamae* Hikino）又は*A. Sinensis* Diels）の根である。人參（ニンジン）はウコギ

科 (Araliaceae) の多年草オタネニンジン (*Panax ginseng* C. A. Meyer) の根である。龍眼肉 (リュウガンニク) はムクロジ科 (Sapindaceae) の常緑小高木リュウガン (*Euphorialongana* Lamarck) の果肉である。鹿茸 (ロクジヨウ) はシカ科 (Cervidae) マンシュウアカジカ (*Cervus elaphus* L. var. *Xanthopygus* Milne-Edwards)、又はマンシュウジカ (*C. nippon Tomminck* var. *manthuricus* Swinhoe) の角質化していない幼角である。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正内容】

【0008】杜仲 (トチュウ) はトチュウ科 (Eucommiaceae) の落葉高木トチュウ (*Eucommia ulmoides* Oliver) の樹皮である。巴戟天 (ハゲキテン) はアカネ科 (Rubiaceae) の蔓性低木ハゲキテン (*Morinda officinalis* How) の根である。地黄 (ジオウ) はゴマノハグサ科 (Scrophulariaceae) の多年草アカヤジオウ (*Rehmannia glutinosa* Liboschitz var. *p*

*urpurea* Makino又は*R. glutinosa* Liboschitz) の根である。茯苓 (ブクリョウ) はサルノコシカケ科 (Polyporaceae) ホド (*Poria cocos* Wolf) の菌核である。牡丹皮 (ボタンビ) はボタン科 (Paeoniaceae) の落葉低木ボタン (*Paeonia suffruticosa* Andrews) の根皮である。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正内容】

【0011】上記組成物 (A) にはさらに、地黄2.2～6.6重量部、ブクリョウ0.8～2.6重量部、牡丹皮0.8～2.6重量部、タクシャ0.8～2.6重量部、山茱萸 (サンシュユ) 1.1～3.3重量部及び山薬1.1～3.3重量部からなる〔組成物 (B)〕を追加の有効成分として加えることができる。この追加の有効成分 (B) の具体例として、地黄4.4重量部、ブクリョウ1.7重量部、牡丹皮1.7重量部、タクシャ1.7重量部、サンシュユ2.2重量部及び山薬2.2重量部からなる丸剤が挙げられ、これは六味地黄丸と称される。従って、本発明の抗痴呆剤の1つの態様においては、冠元顆粒と六味地黄丸とを有効成分として併用する。